

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919

THÈSE

N°

141

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

VACCINOTHÉRAPIE
ANTIGONOCOCCIQUE

PAR

Pierre BOUSQUET

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à Béziers, le 21 février 1890

Président : M. LE PROFESSEUR WIDAL

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — Paris (VI^e A')

PARIS

1919

141

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

VACCINOTHÉRAPIE

ANTIGONOCOCCIQUE



PAR

Pierre BOUSQUET

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à Béziers, le 21 février 1890

Président : M. LE PROFESSEUR WIDAL

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — Paris (VI^e A¹)

PARIS

1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	Professeurs.	M. G.-H. ROGER.
		MM.
Anatomie		NICOLAS
Anatomie topographique		AUGUSTE BROCA.
Physiologie		CH. RICHT
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale		DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		N.
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale		N.
Pathologie chirurgicale.		TEISSIER
Anatomie pathologique.		N.
Histologie.		LETULLE
Opérations et appareils.		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.		N.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène.		CARNOT
Médecine légale		CHANTEMESSÉ
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		N.
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
Clinique médicale.		{ DEBOVE
		{ WIDAL.
		{ GILBERT
		{ CHAUFFARD
Maladies des enfants.		HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		DUPR
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux		{ PIERRE MARIE.
		{ PIERRE DELBET
Clinique chirurgicale.		{ QUENU
		{ ELJARS.
		{ HARTMANN
Clinique ophtalmologique.		{ DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		{ LEGUEU
		{ BAR
Clinique d'accouchements		{ COUVELAIRE.
		{ RIBEMONT-
		{ DESSAIGNE
Clinique gynécologique.		N.
Clinique chirurgicale infantile		N.
Clinique thérapeutique		A. ROBIN
Clinique de la 1 ^{re} enfance		MARFAN

Agrévés en exercice

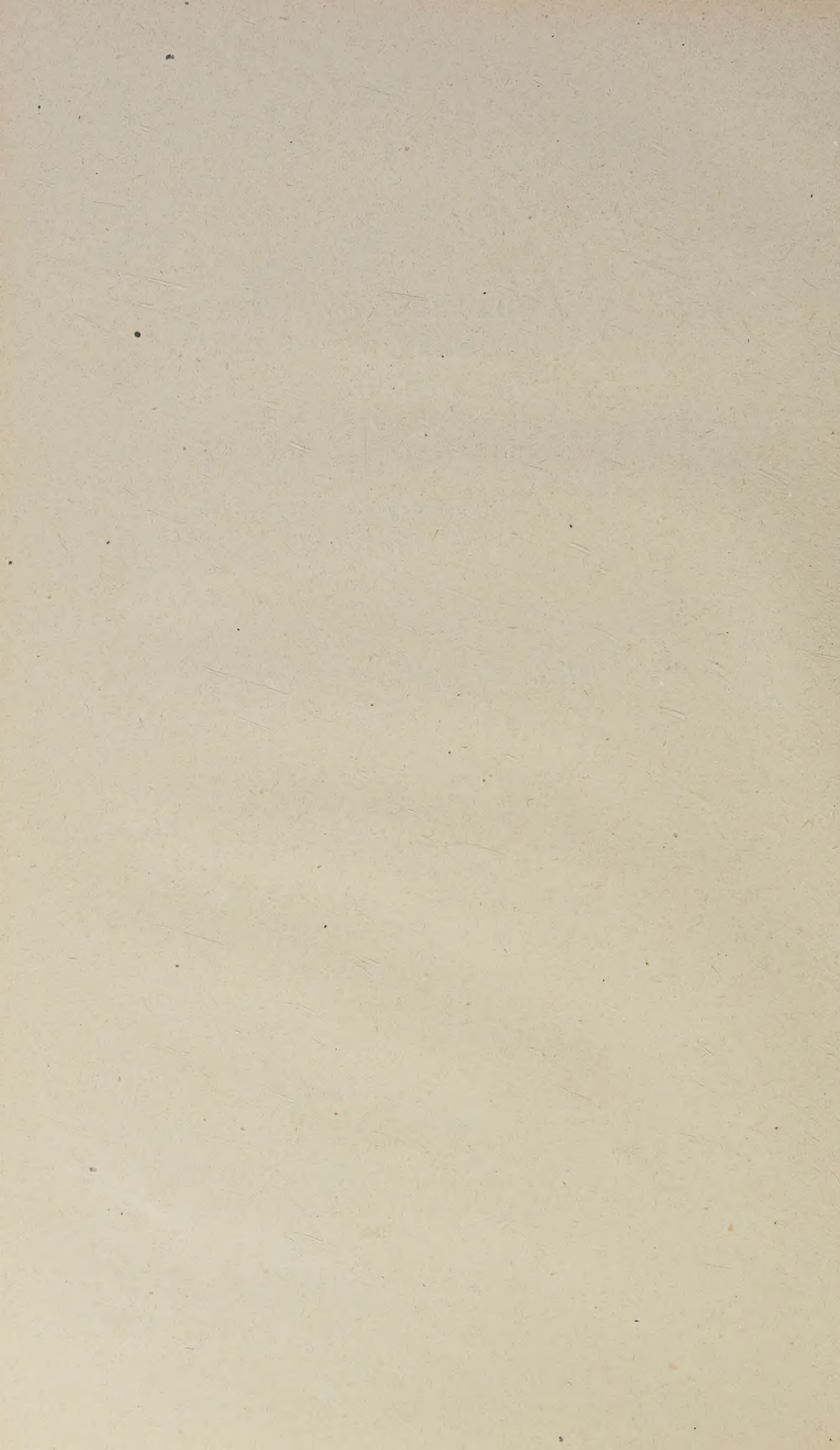
MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBoullet	RIBIERRE
BERNARD	GUILLAIN	LERI	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LOEPEr	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET ANDRÉ	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	LABBE HENRI	MOCQUOT	SCHWARTZ (Anselme)
CASTAIGNE	LAIGNEl - LAVAS-	MULON	SICARD
CHAMPY	TINE.	NICLOUX	TANON
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
DESMAREST	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
GREGOIRE	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
	LEQUEUX	RETTERRER	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE
A MA MÈRE
A MA GRAND'MÈRE

*Faible témoignage de reconnaissance
de profonde affection.*

MEIS ET AMICIS



A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
DE NANCY

MM. SCHMIDT, professeur de Clinique médicale,
(*in memoriam*).

WEISS, professeur de Clinique chirurgicale.

GROSS, professeur de Clinique chirurgicale.

ÉTIENNE, professeur de Clinique médicale.

LOUIS SPILLMANN, professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS
SENGERT ET PARISOT

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

MM. PINARD, professeur de Clinique d'accouchements.

MONTARD-MARTIN, médecin de l'hôpital de la Charité.

A Monsieur le docteur Louis QUEVRAT, médecin de
l'Hôpital Cochin,
Chevalier de la Légion d'honneur.

*En témoignage de respectueux attachement et de
profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il n'a
cessé de nous témoigner durant le temps passé
auprès de lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHON, chirurgien
de l'Hôpital Beaujon,

*En hommage de reconnaissance pour la bienveil-
lance qu'il nous a toujours témoignée.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MEMBRE DE L'INSTITUT

MÉDECIN DE L'HÔPITAL COCHIN

Commandeur de la Légion d'honneur

*En hommage de reconnaissance pour l'accueil
bienveillant qu'il nous a toujours fait dans
son service et pour le grand honneur qu'il
veut bien nous faire en présidant notre
thèse.*

INTRODUCTION

Le nombre des médications proposées au médecin pour mettre en œuvre le traitement de la blennorragie est considérable. A cette maladie, vieille comme le monde et si répandue on a vu opposer les thérapeutiques les plus diverses. Les méthodes modernes de traitement spécifique des maladies infectieuses devraient lui être appliquées puisque son agent pathogène le diplocoque de Neisser, était connu ainsi que les procédés permettant de le cultiver. La vaccinothérapie anti-gonococcique naquit, et depuis quelques années de nombreuses préparations vaccinales ont vu le jour, en même temps que de nombreux auteurs ont expérimenté cette méthode et donné des résultats contradictoires. Il semble bien que cette thérapeutique n'ait pas été toujours jugée à sa juste valeur. La vaccinothérapie n'agit pas directement sur l'agent pathogène ; elle sollicite des réactions de défense de l'organisme, sans nécessairement amener la destruction du microbe infectant. Elle ne peut être comparée à des médications et à des sérums actifs et c'est à tort que l'on a proposé de la substituer entièrement aux traitements habituels. Elle

n'est qu'une thérapeutique auxiliaire. Les avantages que l'on peut retirer de son emploi sont limités mais ils existent et doivent être pris en considération.

Dans ce travail nous étudierons d'abord les principaux vaccins antigonococciques utilisés jusqu'à ce jour, puis nous exposerons et nous commenterons les résultats cliniques qui ont été obtenus par les auteurs qui se sont occupés de la question. Enfin nous donnerons les observations de plusieurs malades soumis à la vaccinothérapie antigonococcique et nous dirons ce que l'on peut espérer de cette méthode.

Monsieur le docteur Michon a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous permettre de recueillir les observations à sa Consultation de l'Hôpital Beaujon ; qu'il nous soit permis, à cette occasion, de le remercier de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

CHAPITRE I.

En 1903 Wright exposait sa théorie des opsonines dans une communication restée célèbre, à la Société Royale de Londres.

Etudiant le phénomène de la phagocytose, Wright admet que dans ce processus le rôle le plus important est joué non par les leucocytes qui ne seraient que des agents passifs d'emmagasinement microbien, mais à certaines substances auxquelles il donne le nom d'opsonines (ὀψονευω je prépare). Ce sont ses substances qui sont douées de propriétés bien démontrées que l'on peut mettre en évidence dans le sérum.

Le rôle de ses opsonines serait de préparer les microbes d'une certaine façon, de les modifier, de les transformer, de les « mordancer » de telle sorte que leur absorption consécutive par les leucocytes soit beaucoup plus facile.

Si donc on introduit dans l'organisme infecté une certaine quantité de microbes de même nature que l'agent pathogène — ces microbes préparés de telle sorte qu'ils ne soient pas nocifs — on augmentera par cette opération la production d'opsonines et par cela

même, on favorisera la phagocytose, et ainsi la défense de l'organisme. On aidera donc à la guérison.

Telle est la théorie des opsonines qui a été, on peut dire, le point de départ de la vaccinothérapie.

En 1906, Brück (Deuts. Med. Wochen) préparait un vaccin qui a été expérimenté en Allemagne sous le nom d'Arthigon.

C'est en 1909 que Wright appliqua sa théorie des opsonines à la fabrication d'un vaccin antigonococcique.

Le vaccin antigonococcique de Wright est constitué par une émulsion de gonocoques tués par la chaleur à 60° pendant demi-heure.

Presque en même temps que Wright, Denis et Lecleff emploient une préparation analogue.

Mauté stérilise ses microbes par un seul chauffage à 53° pendant une heure, prétendant que la stérilisation à une température plus élevée diminuerait le pouvoir vaccinant. Il part de gonocoques prélevés sur le malade lui-même, réalisant ainsi l'auto-vaccin.

La même année, en 1909, Carlos Mainini dans le laboratoire du Professeur Widal prépare un vaccin antigonococcique chauffé à 70°.

Le docteur Schmidt, de Chicago, (Thérapeutic Gazette, septembre 1910) prenait une culture virulente de gonocoques et la stérilisait à 60° pendant cinquante minutes.

Cole et Meakins font leurs cultures sur du sang gelosé. Ils attachent de l'importance à l'âge de la culture qui ne doit pas être vieille de vingt-quatre heures.

Eyre et Stewart emploient aussi le sang gelosé et émulsionnent dans une solution de NaCl à 1 pour 100, qu'ils stérilisent pendant une heure à 50°.

La plupart des auteurs anglais et américains Cunningham, Fuller, Mac Kinney, Ravogli, Panoff, Buttlar, Coston, Irons, emploient cette méthode à quelques variantes près.

Coppelli, Klause font aussi des vaccins chauffés.

Un peu plus tard Maurice Renaud critique les vaccins chauffés et prétend que leur inefficacité est due à ce que la chaleur modifie les produits bactériens, même à une température de 56°. Pour la préparation de son vaccin il a recours à l'emploi des rayons ultra-violet.

Bonnamour sélectionne ses microbes par des cultures successives et les émulsionne dans une solution de sodium à 1 p. 100.

En janvier 1913, le docteur Cruveilhier applique pour la première fois au gonocoque la méthode des virus-vaccins sensibilisés de Besredka. Le principe de la méthode est qu'un microbe mis en contact avec un sérum préparé contre lui y fixe l'anti-corps ou sensibilisatrice correspondant à l'exclusion de tout autre substance contenue dans le sérum. Une fois que l'anti-corps est ainsi « happé » en quelque sorte par les microbes, ceux-ci ne le lachent plus.

Les virus-vaccins sensibilisés agiraient sur les phagocytes qu'ils stimuleraient, car presque aussitôt après leur pénétration dans l'organisme « ces vaccins deviennent la proie de globules blancs ». Aussi Besredka a-t-

il émis l'idée que « c'est dans cette phagocytose presque instantanée que réside le secret de leurs qualités qui sont surtout l'innocuité et la rapidité d'action »

Le Moignic, Sézary et Demonchy dans la préparation de leur vaccin se sont surtout préoccupés de n'employer que des microbes aussi peu altérés que possible, aussi ne les soumettent-ils pas à la chaleur, ni à l'action des antiseptiques. Afin même d'éviter la désintégration antolytique que subit le gonocoque dans l'eau physiologique ils remplacent l'excipient aqueux par un excipient huileux qui constitue un excellent milieu de conservation pour ce microbe.

Pour l'utiliser dans un état aussi voisin que possible de son état vivant, ils le laissent mourir dans l'huile en l'exposant à la glacière pendant vingt-quatre heures. Le lipogon, tel est le nom donné à ce vaccin par abréviation, contient 12 milliards 500 à 15 milliards de gonocoques par centimètres cubes.

En octobre 1913, MM, Nicolle et Blaizot présentaient à l'Association de Biologie leur nouveau vaccin préparé à l'Institut Pasteur de Tunis.

Insistant sur la toxicité des vaccins employés jusqu'alors, en particulier des vaccins sensibilisés de Besredka, dont les réactions violentes sont les habituelles manifestations, les auteurs posent en principe : « Abolir la toxicité d'un vaccin est la condition indispensable à réaliser avant de préconiser son emploi. « Il n'y a de vaccinothérapie possible qu'avec un vaccin « atoxique ».

Nicolle et Blaizot s'exprimaient ainsi dans une note adressée le 24 novembre 1913 à l'Institut des Sciences :

« Les procédés employés jusqu'à présent pour supprimer la vitalité des microbes coagulent brutalement ceux-ci et ne mettent pas à l'abri d'une autolyse ultérieure. Supprimer la vitalité des microbes, en réduisant au minimum leurs altérations, obtenir leur conservation sous leur forme originelle, telles sont les conditions qui nous ont paru nécessaires à la préparation d'un vaccin. Nous pensons qu'elles se trouvent remplies par l'emploi des solutions fluorées Emulsionnés dans une solution de fluore de sodium à 7 o/ooo les microbes meurent après des temps variables suivant la température et l'espèce. »

Ils ajoutent d'autre part :

« L'action inconstante des vaccins antigonococciques ordinaires sur l'écoulement urétral nous avait conduit à rechercher si dans le pus blennorragique il n'existait pas à côté du gonocoque des bactéries associées jouant un rôle dans l'infection et vis-à-vis desquels il serait également utile de préparer un vaccin. Une de ces bactéries est particulièrement répandue ; c'est un coccus très analogue au gonocoque, poussant de même façon sur la gélose du sang, mais s'en distinguant par son développement abondant sur les milieux sans sérum par un pigment orangé et surtout parce qu'il se colore par la méthode de Gram. Inoculé à l'homme ce microbe ne provoque aucune réaction et, fait imprévu, il montre vis-à-vis de

« la blennorrhagie la même action curative que les vaccins gonococciques. Ce qu'est ce microbe nous l'ignorons, mais il semble bien que sa spécificité d'action le rapproche du gonocoque: »

Le vaccin de Nicolle et Blaizot a été le plus répandu certainement en France dans ces dernières années. Nombre d'auteurs l'ont expérimenté. Nous verrons plus loin quels sont les résultats qui ont été obtenus.

Duncan pratique la vaccinothérapie en injectant le propre pus du malade, dilué dans l'eau sucrée.

Il faut citer parmi les vaccins étrangers les préparations de Reiter et Merck et celle de Belonowsky.

MM. Lumière et Chevrotier récemment adaptant au gonocoque leur méthode entéro-vaccino thérapeutique ont préparé un entéro-vaccin antigonococcique. Ils partent de cultures sur un milieu spécial au mout de bière qui donne en 24 heures des colonies très abondantes.

Cette préparation renferme environ par sphérule, trois milliards de corps bacillaires. Les sphérules grâce à leur enveloppe de Kératine ne sont désagrégées que par les sucs intestinaux et le contenu en est facilement absorbé par l'intestin, d'autant mieux que les corps bacillaires ont été, dans la préparation du vaccin, débarrassés de leurs exotoxines.

A l'Institut Pasteur de Paris, M. Salimbéni prépare actuellement un vaccin provenant de trois races de gonocoques cultivés sur milieu spécial et chauffés à 55°.

Signalons le travail de MM. Baril et Creuzé (Paris Médical, 8 mars 1919) dans lequel ces auteurs rappor-

tent les résultats qu'ils ont obtenu à l'aide de leur nouveau vaccin. « Le vaccin est polymicrobien parce qu'il « doit combattre les autres microbes de la fosse naviculaire qui deviennent virulents en même temps que le « gonocoque et qui sont les agents de certaines complications, la cystite par exemple, où l'on trouve rarement le diplocoque de Neisser ».

Très récemment, le dernier en date, un nouveau vaccin a été préconisé, c'est celui du professeur Bruschettini du laboratoire de médecine expérimentale de Gênes.

Telles sont les principales préparations vaccinales utilisées jusqu'à aujourd'hui. Elles diffèrent surtout par la façon dont sont traités les éléments microbiens et par la provenance de ceux-ci.

Auto-vaccins. — Certains auteurs attribuent une importance tellement considérable à la spécificité stricte des anti-corps, n'ont accordé leur confiance qu'à des vaccins préparés avec des germes recueillis chez le malade lui-même « la spécificité bactériologique des « microbes étant loin de correspondre à leur spécificité « pathologique » ; ce sont les auto-vaccins. Ils ont prétendu obtenir ainsi des résultats meilleurs. Wright, Hartwelh (de Philadelphie), Mauté, Vicentie Gimeno, Salimbeni et d'autres conseillent l'auto-vaccinothérapie. Mauté indique même d'opérer plusieurs prélèvements et d'utiliser ainsi de nouvelles préparations au cours de l'évolution morbide car « l'organisme pathogène sem-

« ble pouvoir changer son type pour s'accommoder aux substances immunisantes ».

La supériorité de l'auto-vaccinothérapie n'apparaît pas aussi évidente à beaucoup de médecins. Mainini, Renaud et d'autres auraient constaté qu'elle est sans avantage réel « un gonocoque unique ayant les mêmes effets chez des sujets différents ». Il faut reconnaître d'autre part que l'utilisation des auto-vaccins est d'application peu pratique et compliquant beaucoup la technique puisque pour chaque sujet traité il faut préparer un vaccin spécial.

Stocks-vaccins. — Par opposition aux autres vaccins, on a appelé stocks vaccins les préparations que l'on obtient en partant des cultures entretenues au laboratoire, elles ont l'avantage sur les précédentes d'être prêtes d'avance. La plupart de celles que nous avons passées en revue appartiennent à cette catégorie.

Attachés à cette idée de l'importance de la spécificité stricte des anti-corps et pensant qu'ils doivent se rapprocher le plus possible de la race du gonocoque pathogène, la plupart des auteurs ont utilisé les stocks-vaccins polyvalents, c'est-à-dire faits d'un même microbe provenant de sources différentes. On espère ainsi injecter un germe dont les affinités biologiques seront identiques à celles de la variété qui peut être rencontrée chez le malade. Le vaccin de Nicolle et Blaizot est fait de quatre races de gonocoques. Les cultures de gonocoques entrant dans la composition de l'entero-vaccin de

Lumière et Chevrotier proviennent de vingt-quatre souches différentes. Le virus vaccin de Cruveilhier est le plus habituellement un polyvalent à la constitution duquel participent divers échantillons de gonocoques. Le vaccin que prépare M. Salimbeni à l'Institut Pasteur de Paris provient de trois races différentes de gonocoques.

Doses. — Il est évident que la question des doses de vaccin à injecter est de toute importance et son influence sur les résultats obtenus n'est pas douteuse. René Gaultier fait remarquer très justement et cela ne paraît pas douteux lorsqu'on sait de quelles façons différentes sont traités les microbes selon que l'on s'adresse à telle ou telle préparation vaccinale. Wright avait fait de cette question une condition primordiale de succès. Pour lui, immédiatement après l'injection du vaccin, se montre une période pendant laquelle les substances protectrices de l'organisme diminuent en même temps que l'indice opsonique. Cette première période est la phase négative qui est suivie d'une seconde période ou phase positive pendant laquelle augmente en même temps que les substances protectrices de l'organisme l'indice opsonique. Il se produit alors ce que Wright appelle la marée montante de l'immunité qui s'accompagne d'un accroissement d'opsonines. Les doses de vaccin ont une influence considérable sur la durée des phases négative et positive. Selon cet auteur une dose trop faible provoquerait une phase négative courte, quelquefois même plus de phase négative du

tout et une phase positive presque immédiate mais faible et de courte durée. Au contraire, une dose trop forte provoquerait une phase négative prolongée alors que la phase positive pourrait manquer totalement. Dans ce cas la maladie serait aggravée par le vaccin, surtout si on a pratiqué une série d'innoculations les effets négatifs s'additionnent.

Les auteurs qui ont expérimenté le vaccin de Wright se sont servis de doses correspondant à 5 et 10 millions de microbes. Cependant le professeur Dieulafoy, à propos des cas de septicémies gonococciques qu'il a traités et dont nous parlerons ailleurs recommandait de toujours dépasser la dose de 50 millions de gonocoques.

Mauté avec son auto-vaccin préparé selon la méthode de Wright a employé des doses variant de 5 à 30 millions de germes.

Carlos Mainini conseille des doses de plus de cent millions.

Le docteur Schmidt (de Chicago) injecte des doses variant entre 10 millions et 500 millions de gonocoques.

Eyre et Stewart vont de 5 à 100 millions.

D'après Bonnamour et Salle (Soc. Nat. de Médecine, mars 1914) il ne faut plus craindre de commencer d'emblée par des injections de 5 à 10 millions et de monter rapidement en doublant cette dose s'il n'y a pas eu de réactions.

Nicolle et Blaizot appellent la dose thérapeutique celle qui correspond à 25 millions de gonocoques additionnés de 225 millions de synocoques et disent qu'il

n'y a pas intérêt à dépasser cette dose.

Avec Sezary, Le Moignic et Demonchy nous arrivons à des doses beaucoup plus considérables, puisque depuis quelques temps ils injectent jusqu'à 30 milliards en une seule fois. La possibilité d'injecter de pareilles doses s'explique grâce à l'emploi de l'excipient huileux avec lequel l'absorption est beaucoup plus lente qu'avec les excipients aqueux ordinairement employés.

Pour Cruveilhier, il est plus ordinairement avantageux d'avoir recours aux doses massives, pour arriver à une action véritablement utile chez des adultes hommes. Il lui a fallu parfois injecter jusqu'à 5 milliards de microbes dans des cas de rhumatisme chronique. « Si nous sommes persuadés, dit-il, qu'il est non seulement possible mais utile bien souvent d'avoir recours à des doses massives, nous ne sommes pas partisans des doses massives d'emblée. Nous avons pris, bien au contraire, pour habitude d'injecter pour la première fois toujours une très faible dose afin de tâter le malade et d'éprouver aussi le vaccin. La virulence du gonocoque qui a servi à la fabrication du vaccin est un facteur dont il faut tenir un aussi grand compte que de l'âge, du sexe et de la résistance du malade. »

Réinjections. — S'il est important de déterminer la dose à injecter d'emblée, il faut aussi déterminer le moment des réinjections. Pour Wright c'est encore l'étude de l'indice opsonique qui commande l'intervention. Il conseille d'attendre pour pratiquer une réinjec-

tion que soit passée la phase négative dont le terme est indiqué par la réascension de la courbe du pouvoir opsonique.

Mauté et Mainini pensent que la recherche de l'indice opsonique est au moins superflue et le second dit que « pour injecter la dose convenable de vaccin au « moment opportun l'expérience serait le meilleur professeur ».

Semionov (Pres. Méd., 21 février 1914) s'abstient de déterminer l'indice opsonique pour deux raisons : 1° parce que cette détermination donne parfois des résultats incertains qui induisent en erreur ; 2° parce que John Mathevs (élève de Wright) est d'avis que la vaccinothérapie peut être appliquée aux affections gonococciques sans que l'on soit obligé d'avoir recours à ce procédé de laboratoire si compliqué. Semionov se guide donc exclusivement sur l'observation attentive des symptômes morbides pour appliquer la vaccinothérapie.

Le Moignic, Sezary et Demonchy pratiquent en moyenne deux à trois injections par semaine. Pour augmenter les doses ils se basent sur la réaction.

Avant de procéder à une réinjection ils attendent que la réaction antérieure soit totalement disparue depuis au moins 24 heures.

Le docteur Surveillhier se base aussi sur l'intensité et la durée de la réaction précédente est complètement disparue. Il répète les inoculations tous les cinq ou tous les trois jours avec des doses progressivement croissantes. Toute dose qui a donné lieu à une réaction

manifeste et à une élévation thermique d'au moins un degré est respectée jusqu'à ce qu'elle ne provoque plus qu'une légère réaction et une faible élévation de température.

Lumière et Chevrotier ayant dosé leurs spherules à 3 milliards de corps bacillaires en donnent six par jour.

Pour ce qui est du vaccin Nicolle nous avons vu que le titrage est de 500 millions de microbes par centimètre cube, une partie de gonocoques pour quatre parties de synocoques. La dose vaccinale est un demi-centimètre cube. En pratique et sauf réaction trop vive on fait une inoculation tous les trois jours ou tous les deux jours dans les cas aigus et tous les trois ou quatre jours dans les cas chroniques, En général quatre à huit inoculations sont nécessaires..

Voie d'absorption. — C'est en général la voie sous cutanée qui est le mode d'absorption adopté par la plupart des auteurs, soit dans la région des flancs, de la cuisse ou la région scapulaire, cette dernière a été choisie par Curveilhier parce qu'il semble que la réaction locale de la douleur sont moins accusées. Cet auteur dans certain cas d'arthrites rebelles du genou a tiré un réel bénéfice de rapprocher l'injection de la lésion. D'autres auteurs ont employé la voie intramusculaire, le siège d'élection étant la fesse à égale distance de l'épine éliaque antéro-supérieure et de l'extrémité supérieure du pli inter-fessier, c'est la voie employée par

Nicolle et Blaizot, Baril et Creuzé et le Professeur Bruschetti, de Gênes. Vicente Gimeno aurait fait des injections intra-musculaires dans la région inter-scapulaire peu douloureuses.

Seuls Lumière et Chevrotier utilisent la voie digestive pour l'introduction de leur vaccin.

Dans des complications graves et principalement dans l'endocardite infectieuse gonococcique, Nicolle et Blaizot ont conseillé la voie intra-veineuse.

Réactions. — Les médecins se sont beaucoup préoccupés des réactions consécutives à l'emploi des vaccins anti-gonococciques. Elles sont de deux ordres : locales et générales. Disons tout de suite que les incidents graves et inquiétants qui ont été rapportés paraissent extrêmement rares, et il semble bien qu'ils soient évitables par un traitement bien conduit. Avec les auteurs qui ont expérimenté le vaccin de Wright nous ne voyons que peu ou pas de réactions locales, mais on note des phénomènes généraux. Du reste avec tous les vaccins chauffés on note souvent six à onze heures en moyenne après la piqûre une élévation de température qui peut être de $1\frac{1}{2}^{\circ}$ à 1° et même 2° s'accompagnant fréquemment de courbature, malaise, état nauséeux avec quelquefois de l'insomnie et de l'agitation. En cas d'urétrite aiguë on note une recrudescence de l'écoulement ainsi qu'en cas d'urétrite chronique avec apparition de nombreux filaments dans les urines.

Les malades accusent un « travail » au siège du mal.

En cas de rhumastime les articulations atteintes deviennent subitement douloureuses et même parfois la douleur réapparaît pour un temps dans les articulations qu'elle avait abandonnées. Ces phénomènes disparaissent en général au bout de 24 à 48 heures. D'ailleurs ces manifestations varient en durée et en intensité selon les individus et les doses.

Comme nous l'avons vu plus haut le principal souci de Nicolle et Blaizot dans la préparation de leur vaccin a été précisément d'éviter ces réactions comme toujours nuisibles sinon dangereuses. Plusieurs expérimentateurs cependant qui ont utilisé leur vaccin rapportent des observations où de violentes réactions se sont manifestées, consécutives à l'inoculation.

Ces réactions ne semblent cependant pas être fréquemment aussi intenses et nous n'avons pas eu l'occasion d'en voir. — Le Professeur Bruschettini dit absolue l'inocuité de son vaccin. « Il ne donne pas lieu à des « réactions. Si par hasard il en manifestait une quelconque on devrait augmenter les intervalles ».

Il semble bien que ces incidents soient très exceptionnellement graves. D'ailleurs beaucoup d'auteurs parmi lesquels Cruveilhier, Le Moignic, Sezary et Demonchy loin d'éviter ces réactions les provoquent et en faisant une condition de succès disent : « qu'il faut rechercher une réaction générale au moins légère pour « obtenir de bons effets thérapeutiques ».

Telles sont les principales préparations vaccinales utilisées jusqu'ici, leurs modes d'application et les réac-

tions auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Dans le chapitre suivant nous allons voir quels résultats cliniques on peut espérer de leur emploi en vaccinothérapie antigonococcique.

CHAPITRE II

RÉSULTATS CLINIQUES

Urétrites. — Maurié étudiant l'action des vaccins suivant la méthode de Wright, a suivi quatorze cas de blennorrhagie aiguë chez l'homme — tous les malades traités sauf un étant à leur première blennorrhagie. La première injection de vaccin a été faite de trois à six jours après le début de l'écoulement et aucun autre traitement n'a été institué. Excepté dans deux cas, tous les vaccins avaient été préparés pour chaque malade avec un gonocoque provenant de ses propres lésions. L'influence immédiate de chaque injection sur l'évolution de la maladie a été nulle, sauf chez un malade. La durée de la maladie n'a guère paru modifiée par les injections et l'écoulement n'a disparu que quatre semaines à deux mois après le début du traitement. Dans un cas l'écoulement a même persisté pendant trois mois. Pour être vrai il faut relever quelques particularités dans l'évolution de la maladie. En général la gué-

ri son s'est produite subitement, la goutte matinale que l'on trouve habituellement à la période de déclin a disparu brusquement. Un malade présentant un écoulement abondant donnant du gonocoque à la culture ne présentait cinq ou six jours après pour toute manifestation que quelques filaments muco-épithéliaux légers dans l'urine du matin.

Il est possible d'ailleurs que cette évolution, un peu particulière, soit due simplement à l'absence de traitement local.

Pendant la période d'état, l'écoulement présentait les caractères habituels de l'écoulement blennorragique.

Mais il faut reconnaître que les phénomènes locaux ont toujours été réduits au minimum ; peu ou pas de douleurs à la miction ; dans 4 cas cependant ees érections douloureuses. Chez un malade injecté seulement à la septième semaine d'une blennorragie traitée jusqu'alors par les lavages au permanganate et présentant une orchio-épididymite on n'a noté aucune modification sensible dans l'évolution habituelle de cette complication. Dans un cas à la suite de la première piqûre, il y eut un écoulement beaucoup plus abondant pendant dix heures, suivi d'une diminution assez sensible pendant cinq jours.

A la suite de la deuxième injection faite six jours après la première et pendant la période de diminution de l'écoulement on vit de nouveau celui-ci augmenter pendant douze heures avec retour à l'état antérieur dans les jours suivants. La guérison survint à la fin

de la troisième semaine. En somme, dans ces observations, sauf dans un cas, la marche de la maladie n'a pas paru sensiblement modifiée et il est difficile d'affirmer qu'il en eût été autrement si la maladie eût été livrée à elle-même sauf quelques prescriptions hygiéniques préventives de complications.

De son côté le Docteur Jarvis employant la même méthode de Wright arrivait à des résultats analogues.

En 1913 cependant Nicolle et Blaizot à l'Association d'Urologie et Remlinger à la Société de Biologie (15 novembre 1913) rapportaient les bons résultats obtenus sur les uretrites aiguës et chroniques aux moyen du vaccin des deux premiers. Ces résultats ne paraissent pas avoir été confirmés. La plupart des auteurs, Wiener (Soc. Bel. M., 30 Nov. 13) Troisfontaine. (Soc. Méd., Liège, Déc. 1913) Groll, (Rev. Int. Med. et Chi. Av. 1914.) Camous (de Nice), Semionov (Presse Méd., fév. 1914), J. Nicolas (Prov. Méd., an. 1914). Jungand (Naples), Legendre (Th. Alger) sont d'accord pour affirmer le peu d'influence de la vaccination sur l'écoulement et le gonocoque, sauf peut-être sur la douleur. Le Professeur Legueu et le docteur Noguès ont expérimenté le vaccin dans de nombreux cas d'urétrites ; cette préparation leur parut avoir « une inconstance déconcertante ». Noguès assista même à l'éclosion d'une orchite et d'un rhumatisme blennorragique au cours du traitement. A. Weill (Ann. des Mal. Vén.) affirme le peu d'influence des injections sur écoulement et les gonocoques, sauf peut-être sur l'élément douleur. Legendre

dans sa thèse a rapporté des observations d'urétrite où le traitement vaccinal s'est montré sans influence sur l'écpulement dans tous les cas, il note cependant une action sur les phénomènes douloureux et inflammatoires locaux. Le docteur Chaurand conclut dans sa thèse que le vaccin est sans action dans les urétrites aiguës et d'action peu appréciable dans les urétrites chroniques. Le Dr Maublant rapporte les observations de différents malades et conclut : « en somme les résultats que m'ont
« donné les vaccinations sont des plus variables. Il faut
« tenir compte que concurremment avec la vaccination on
« applique le traitement habituel si bien qu'on peut se
« demander si certains succès ne sont pas dus à ce qu'on
« a appliqué les vaccinations au moment même où le
« malade était en voie de guérison. » En Belgique Dehaegel, Louis Dubois, Delcroix, de Coster, de Smeth ont expérimenté le vaccin avec des résultats nuls pour l'urétrite. Le docteur Delis a aussi des résultats défavorables.

En ce qui concerne les préparations vaccinales plus récemment venues au jour évidemment moins étudiées les succès dans l'urétrite paraissent variables et douteux.

Les résultats dus au vaccin de Renaud, publiés dans la Clinique (19 juin 1914) sont peu encourageants.

Les virus-vaccins sensibilisés du docteur Cruveilhier ont été expérimentés dans le service du professeur Leguen. Employée seule dans l'urétrite, cette médication semble peu efficace. Voici cependant comment s'exprime Cruveilhier à ce propos (Jour. méd. Français.

mars 1919) : « Nous avons retiré des effets utiles de
« l'emploi de la méthode Besredka, parfois dans
« l'urétrite chronique, plus souvent au cours de l'uré-
« trite aiguë. L'influence bienfaisante de l'injection
« semble s'exercer principalement sur la douleur qui
« tient une place importante dans la symptomatologie
« de la blennorrhagie car les malades s'en inquiètent
« parfois plus que de l'écoulement lui-même. Les phé-
« nomènes inflammatoires sont aussi favorablement et
« rapidement influencés chez la plupart des malades.
« Souvent, nous avons constaté dès les premières piquê-
« res une diminution notable de l'écoulement mais c'est
« d'ordinaire le symptôme sur lequel le vaccin semble
« avoir le moins d'effet. Rapidement sa consistance et
« sa couleur se modifient, mais parfois il persiste très
« longtemps à l'état de léger suintement ; le vaccin ne
« réussit pas toujours à la supprimer totalement ».

Ainsi l'action plus nette serait l'influence de la vacci-
nation sur les phénomènes inflammatoires et douloureux
mais quant à l'action curative il faut reconnaître qu'elle
ne semble pas très constante.

Le Moignic, Sezary et Demonchy paraissent avoir été
un peu plus heureux. Encore une fois l'action du lipo-
vaccin se manifesterait surtout par la sédation de la
douleur qui survient souvent quelques heures après la
première injection. L'écoulement subit parfois une recru-
descence passagère. L'évolution serait raccourcie. Ces
auteurs ont parfois observé au cours du traitement de
l'urétrite aiguë des complications, rarement il est vrai,

en particulier la prostatite et l'orchite, faits qui s'expliquent aisément, disent-ils, si l'on tient compte du mode d'action des vaccins qui est nécessairement lent et progressif. Du reste ils considèrent qu'il est nécessaire de joindre un traitement local aux injections de vaccin. Cette association constituerait pour eux un élément nécessaire du succès.

De l'ensemble des travaux concernant les vaccins chauffés il semble résulter que ceux-ci n'agissent qu'une façon très peu appréciable sur les urétrites. Nous avons expérimenté ces derniers temps, dans encore peu de cas il est vrai, le vaccin du professeur Braschetti dont on trouvera plus loin des observations inédites ayant trait à des urétrites traitées exclusivement par cette méthode. On verra que les résultats en furent à peu près nuls. Il en est de même dans nos observations relatives au vaccin de l'institut Pasteur de Paris.

En somme de tous les travaux concernant le traitement de l'urétrite, aiguë ou chronique non compliquée, par la vaccinothérapie, il apparaît que l'action curative de cette méthode est à peu près nulle et que celle-ci semble avoir une action favorable sur les phénomènes inflammatoires et douloureux seulement.

Complications. — C'est au cours des complications de la blennorrhagie que vraiment se manifeste l'action utile de la vaccinothérapie. Encore faut-il distinguer nous semble-t-il, entre les complications dites de propagation telles que prostatites, orchi-épididymites et

complications gynécologiques et ce que l'on a pu appeler la pyohémie gonococcique dont la principale manifestation est le rhumatisme blennorragique.

Dans les premières il semble bien que les résultats donnés par les différents auteurs soient contradictoires et assez peu nets. Mauté a nié l'efficacité du vaccin de Wright dans ses complications par propagation et particulièrement dans l'orchi-épididymite. Nicolle et Blaizot, Remlinger, Livon, Augagneur rapportent une trentaine de cas d'orchites et de cystites aiguës par le vaccin fluoré. Cependant tous les auteurs ne sont pas d'accord pour reconnaître cette efficacité.

En Belgique, Wiener, Dehengel, Louis Dubois, etc. ont expérimenté ce vaccin avec des résultats nuls pour la prostatite et médiocres pour l'orchite. Le professeur Pierre Delbet l'a essayé dans trois cas d'orchi-épididymite et obtint des résultats négatifs ainsi que le docteur Blumenthal dans deux cas. Le professeur Legueu l'a employé dans des épididymites des prostatites et arrive à des conclusions négatives. Lepage traita une bartholinite double et assista cependant à la suppuration. Sauvage a eu un insuccès absolu dans un cas de vulvovaginite avec péritonite secondaire chez une petite fille ; en raison de l'aggravation on dut recourir à la laparotomie et on trouva du pus à gonocoques. Legendre, dans sa thèse, rapporte 10 observations d'épididymites traitées par ce vaccin. L'action analgésique a commencé à se montrer dans quatre de ces cas après la première injection, dans cinq autres cette action s'est manifestée

après la deuxième injection. La durée de la maladie a varié de 11 à 17 jours. Le professeur Legueu a exposé quelques résultats heureux acquis avec le vaccin de Sézary dans son service à l'hôpital Necker dans des complications par propagation, cependant deux épидидymites n'auraient guéri qu'après plus d'un mois de traitement.

En ce qui concerne l'épididymite particulièrement à lire beaucoup d'observations favorables rapportées par les auteurs, on peut se demander si étant donné l'évolution habituelle de cette complication elle n'aurait pas guéri aussi vite si on avait appliqué le seul traitement antiphlogistique habituel.

Rhumatisme. — Il n'est pas douteux que c'est dans le rhumatisme blennorragique, quelle qu'en soit la forme, que la vaccinothérapie donne les résultats les plus remarquables et les plus encourageants pour le médecin. Mauté qui étudia si minutieusement le vaccin Wright, en France, a traité quatorze arthrites graves. Il rapporte que les douleurs, atroces jusque-là, diminuaient la nuit suivante au point de permettre de légers mouvements. La fièvre tombait rapidement, l'épanchement regressait et il était possible de commencer le massage et la mobilisation au bout de sept à huit jours. En 1909, le professeur Dieulafoy présente à l'Académie de Médecine deux observations de septicémie gonococcique avec localisations articulaires, traitées par le vaccin de Wright dans lesquelles les résultats sont entiè-

rement intéressants. A la même époque Mainini dans le service du professeur Widal note une action analgésique très prononcée de son vaccin chauffé.

Florand et Malleterre signalent (Soc. Méd. des Hôp., 3 juillet 1914) l'heureuse action de la vaccinothérapie dans le rhumatisme blennorragique. L'un d'eux rapporte dans sa thèse une observation très démonstrative recueillie dans le service de M. le professeur Chauffard de l'efficacité du vaccin de Wright dans un cas d'arthrite gonococcique suppurée très sévère. Dans les formes si fréquentes de rhumatisme aigu et subaigu mono et pluri-articulaire de nombreux résultats favorables sont rapportés par Schmidt, Harrisson et Harold, Satterlée, Eyre et Stewart Ristov, Mac Oscar, etc.

Nicolle et Blaizot ont rapporté de nombreuses observations heureuses de traitement des différentes formes de rhumatisme blennorragique traité par leur vaccin fluoré, en huit injections au plus. Remlinger et Sirey en auraient éprouvé les bons effets dans des cas de rhumatisme polyarticulaire ou d'arthrite du genou avec talalgie. Legendre (Thèse Alger 1914) rapporte 13 observations de différentes formes de rhumatismes blennorragique traités par le vaccin de Nicolle. Dans ce nombre il note cinq résultats favorables indiscutables, cinq améliorations intéressantes et trois échecs. Poissonier (Soc. Med. d'Amiens) rapporte deux cas d'arthrites améliorées rapidement et guéries complètement après quelques injections. Roulland a pu éviter une intervention chirurgicale dans un cas d'arthrite aiguë du poignet, en obte-

nant une guérison complète après 6 injections le même vaccin donnant des résultats nuls dans un cas de vulvo-vaginite. Noguès expérimentant dans de nombreux cas le vaccin de Nicolle, a pu constater parmi tout un ensemble de faits négatifs des guérisons non douteuses. « Il n'en faut pas davantage, dit-il, pour affirmer que le vaccin n'est plus inactif ». Cependant il constate son inconstance. Bar et Lequeux (Soc. de gynéc. de Paris, avril 1914) ont de bons résultats. Cependant le Professeur Legueu n'obtient pas de bons résultats dans son service.

Cruveilhier, avec les vaccins sensibilisés a traité un grand nombre de cas de rhumatisme et voici comment il s'exprime : « Nous nous sommes particulièrement attachés au traitement par les virus vaccins sensibilisés « du rhumatisme blennorragique qui est loin d'être « une complication rare de la blennorragie puisque « d'après les statistiques de Grisolles, Besnier et Jullien « il se rencontrerait au cours de cette affection à peu près « dans 2 ou 3 o/o des cas. Dans la forme arthralgique que l'action des virus vaccins a été particulièrement « rapide. Chez nos malades atteints de formes à hydar-trose, nous avons obtenu dans un laps de temps très « court la diminution, puis la disparition en premier « lieu de la douleur et ensuite de la tuméfaction des « articulations dont les mouvements devenaient normaux « après trois ou quatre injections, du cours de rhumatisme à forme pluri-articulaire aiguë, nos résultats ont été particulièrement heureux et démonstratifs. Au prix

« d'un grand nombre d'injections, quinze et plus par-
« fois, nous avons obtenu des succès inespérés dans des
« cas de rhumatisme blennorragique chronique, compli-
« cation si rebelle à toute thérapeutique qu'on a pu dire
« que son véritable traitement consiste à guérir les ar-
« thrites gonococciques pendant leur phase aiguë avant
« de les laisser passer à la chronicité. »

Le Professeur Legueu obtient avec ce vaccin de bons résultats. Florand et Malleterre (soc. méd. des hôp., juillet 1914), Dopter et Pauron (soc. méd. des hôp.) ont observé une action favorable dans le rhumatisme blennorragique.

Dans quelques cas « d'arthropathies gonococciques » Sezary-Lemoignic et Demonchy auraient avec leur lipovaccin constaté une action manifeste.

Edmond Jacob dans thèse rapporte un grand nombre d'observations de rhumatismes blennorragiques dans lesquelles l'entéro-vaccin aurait eu des effets utiles.

Stephen Chauvet est d'avis qu'on obtient les meilleurs résultats par la vaccinothérapie dans le cas d'hydarthrose avec gros épanchement.

En somme, la grande majorité des auteurs est d'accord pour affirmer l'utilité de la vaccinothérapie dans les complications articulaires de la blennorragie.

Ainsi, si dans l'urétrite les résultats acquis paraissent bien peu intéressants il apparaît nettement que c'est dans certaines complications, surtout et plus particulièrement dans le rhumatisme blennorragique quelle

qu'en soit la forme que la vaccinothérapie antigonococcique donne des résultats plus nets et les moins douteux. Fort de cette expérience il semble que le médecin ait non seulement le droit mais le devoir d'appliquer une méthode susceptible d'améliorer une complication de la blennorrhagie particulièrement pénible et douloureuse.

Conclusions. — Certes, comme le dit le professeur Legueu, « la vaccinothérapie n'a pas résolu de façon « surprenante le traitement de l'infection blennorrhagique » et avec le docteur Cruveilhier nous pensons : « il faut se « garder de trop lui demander, ni surtout d'en attendre « des résultats immédiats et constants. Toutefois il nous « semble résulter des constatations faites jusqu'à ce jour « tant en France qu'à l'étranger, chez un nombre considérable de malades qu'il est incontestable que cette « méthode est susceptible d'exercer une influence « favorable. Sur l'évolution de l'infection blennorrhagique et particulièrement de ses complications. Il ne « convient pas d'insister outre mesure sur les succès de la vaccinothérapie antigonococcique et de « conclure de ceux-ci au sujet de la méthode. Il ne « faut pas non plus passer sous silence les échecs. » Nous croyons devoir rappeler ici le principe même, de la vaccinothérapie, qui est basée sur cette hypothèse que l'agent pathogène inoculé, une fois tué, à l'organisme qu'il a infecté, y provoque la formation d'anticorps dont l'action, s'additionnant à celle des an-

ticorps déjà produits, doit favoriser la guérison rapide et complète.

Il importe donc de remarquer que dans son principe même il ne s'agit que d'une méthode adjuvante sollicitant les moyens de défense de l'organisme. On voit donc combien elle se trouve différente des médications qui ont pour but de s'attaquer directement à l'agent pathogène et qui donc théoriquement peuvent à elles seules être entièrement curatives. Ainsi en est-il de la sérothérapie par exemple, qui apporte à l'organisme des forces nouvelles, ne lui demandant aucun effort, et qui peut être utilisée même quand il est incapable de réaction. Avec la vaccinothérapie nous sollicitons l'élaboration de ces forces nouvelles, il faut donc que l'organisme soit en état de répondre et nous savons qu'il ne l'est pas toujours. Sans compter les affections graves d'emblée où la défense est nulle, le mode de réaction est différent suivant le malade auquel on s'adresse, chacun présentant une réaction personnelle. Enfin l'immunisation peut être plus ou moins longue à se constituer; cela, l'expérience des vaccins préventifs nous le démontre surabondamment et pendant ce temps la maladie peut subir une aggravation sinon même se compliquer. Ainsi la vaccinothérapie apparaît elle bien comme une méthode thérapeutique capable d'augmenter les chances de guérison, cela grâce à des conditions qu'il n'est pas toujours possible de bien déterminer. Du reste certains auteurs ont théoriquement nié la vaccinothérapie en général. « L'organisme a-t-on écrit est déjà sur-

« saturé de microbes et de produits microbiens, on ne
« saisit pas très bien le rôle d'une nouvelle close d'élé-
« ments figurés ou solubles ». En réponse à cela, il nous
semble qu'il suffit de laisser parler l'expérience qui si
elle n'est pas toujours démonstrative montre dans de
nombreux cas l'action nette du vaccin, que l'on a pu
mettre scientifiquement en évidence par les modifica-
de la formule leucocytaire et de l'indice opsonique.

En somme, avec Sezary nous dirons : « La vaccino-
« thérapie est une méthode d'une utilité incontestable
« si on l'emploie rationnellement. On ne la considérera
« cependant que comme une méthode susceptible d'aug-
« menter les moyens de défense du malade vis-à-vis
» des agents pathogènes et de faciliter l'action curative
« des traitements habituels, elle abrègera l'évolution de
« la maladie, atténuera ses symptômes et améliorera le
« pronostic. »

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

La plupart des observations qui suivent ont été recueillies, comme nous l'avons déjà dit, à la consultation des voies urinaires de M. le docteur Michon, à l'hôpital Beaujon, les unes nous sont personnelles, les autres sont dues à l'obligeance de M. le docteur Legout à qui nous saurons trop témoigner l'expression de notre reconnaissance.

OBSERVATION I (Personnelle)

A la consultation se présente un nommé René P..., ouvrier tailleur, 35 ans, se plaignant de douleurs très vives de l'épaule gauche apparues la veille et présentant un écoulement urétral abondant qui aurait précédé l'arthralgie de deux jours.

L'examen microscopique du pus urétral ne laisse aucun doute sur la présence de nombreux gonocoques.

Incapable d'assurer son travail, P... consent à venir tous les jours se faire soigner. On lui fait aussitôt une injection intramusculaire de vaccin de l'Institut Pasteur de Paris (Salimbeni) à la dose d'un demi-centimètre cube.

Le lendemain on augmente la dose et on injecte un centimètre cube, sans autre traitement.

Le troisième jour une légère réaction s'est produite consistant en un léger malaise, un peu de céphalée et une sensation de « fourmillement » dans l'urètre. injection de un centimètre cube de vaccin.

Le 4^e jour on note une atténuation sensible de la douleur articulaire.

Cette amélioration ira s'accroissant jusqu'au dixième jour sous l'influence du seul traitement vaccinal, à raison d'une injection (1 c. c.) tous les deux jours. A ce moment l'articulation n'est presque pas douloureuse, certains mouvements sont possibles mais l'écoulement urétral persiste aussi abondant et contient autant de microbes. On institue alors seulement les grands lavages uréthro-vésicaux au permanganate. Vingt-cinq jours après le début de son affection P..., entièrement guéri reprend son travail.

Le vaccin avait donc très bien agi sur le rhumatisme mais était resté sans action sur l'écoulement.

OBSERVATION II (Personnelle)

R..., 25 ans, est pris le 7 juillet 1919 de douleurs de l'articulation scapulo-humérale gauche avec frissons, céphalée et température à 40°. Il présente une goutte de pus au méat contenant des gonocoques qui est la manifestation d'une urétrite dont le début remonte à quatorze jours et qui a été traitée par quelques injections d'une solution de protargol.

Les deux jours suivants la température baisse mais l'arti-

culation scapulo-humérale reste douloureuse avec légère rougeur de la région deltoïdienne, impotence complète et goutte urétrale contenant des gonocoques. On fait un lavage uréthro-vésinal à 4 o/oo de permanganate.

Le 10, on pratique une injection de un demi centimètre cube de vaccin de l'Institut Pasteur.

Le 12, pas de réaction. Nouvelle injection de un demi centimètre cube de vaccin.

Le 14, pas de réaction. Injection de trois quarts de centimètres cubes de vaccin.

Le 16, les douleurs spontanées de l'articulation ont disparu. Quelques mouvements sont possibles. Trois quarts de c. c. de vaccin. Goutte urétrale matinale légère.

Le 18, injection de 1 centimètre cube de vaccin ; le malade se plaint pendant la journée de douleurs au point d'incubation.

Le 19, tous les mouvements de l'articulation sont possibles avec seulement une légère gêne.

Le 25 reparaît une légère douleur spontanée de l'épaule. On fait une injection de 1 cc. de vaccin ; le 27 une autre et quelques jours après le malade est considéré comme guéri.

Quelques lavages uréthro-vésicaux au permanganate très espacés avaient été pratiqués.

Cette observation nous paraît très démonstrative de l'action du vaccin sur les rhumatismes.

OBSERVATION III (Legout)

A... employé de banque, 18 ans, vient consulter pour une douleur extrêmement vive de l'épaule gauche. Le bras est en

écharpe et les mouvements sont très douloureux:

Il existe une blennorrhagie depuis 3 jours, avec écoulement très abondant. A l'examen on constate de très nombreux gonocoques extra et intra-cellulaires. Il est hors de doute que l'on se trouve en présence d'une urétrite blennorrhagique. Du reste, il existe du gonflement de l'articulation et de la température.

On commence aussitôt le traitement classique avec les grands lavages urétro-vésicaux au permanganate de potasse à 0 gr. 20 par litre, à raison de un par jour, et on pratique aussitôt une piqûre de vaccin de Nicolle et Blaizot (1/2 cc.).

2^e jour. Rien de changé. Même traitement.

3^e jour. Même traitement, la douleur de l'épaule paraît être moins violente quoique les mouvements du bras soient toujours très pénibles.

5^e jour. Injection de vaccin. (1 cc.).

6^e jour. Amélioration très nette de la douleur. En même temps l'écoulement diminue.

7^e jour. Le malade peut faire quelques mouvements. Un centimètre cube de vaccin.

8^e jour. Le mieux s'accroît.

9^e jour. Le malade peut soulever le bras presque à angle droit avec le corps. Une injection de un centimètre cube de vaccin.

10^e jour. On peut palper l'articulation sans provoquer une douleur très intense. Le bras n'est plus en écharpe.

11^e jour. Un centimètre cube de vaccin. L'amélioration s'accroît. Il n'y a plus trace d'écoulement.

Le 13^e jour on pratique encore une inoculation vaccinale et le 14^e jour tous les mouvements sont possibles, toute douleur a disparu.

Du 15^e au 20^e jour on continue les grands lavages qu'on n'avait jamais abandonnés.

Au 20^e jour on cesse tout traitement le malade pouvant être considéré comme guéri.

Dans cette observation il est manifesté que les injections de vaccin ont une action nettement favorable, car bien que les grands lavages aient été régulièrement pratiqués il faut reconnaître qu'ils étaient à un taux très faible et d'autre part il faut noter que la guérison est survenue en très peu de temps, vingt jours.

OBSERVATION IV (M. LEGOUT)

T..., entrepreneur, 35 ans. A eu une blennorrhagie il y a 7 ans, entièrement guéri. Jamais d'orchite. Pas de prostatite.

Actuellement douleur très vive du poignet droit avec gonflement, rougeur et température à 39°. Ecoulement urétral depuis cinq jours. L'examen microscopique montre de nombreux gonocoques.

Le malade ne pouvant venir tous les jours pour faire pratiquer les grands lavages, nous lui proposons de faire tous les deux jours une injection de vaccin de Nicolle. La première piqûre est faite le jour même, deux jours après deuxième piqûre. Pas de réaction. Rien de changé.

Deux jours après, troisième piqûre. Le poignet est dégonflé, la douleur est moindre. Le malade avait essayé de faire des lavages lui-même et n'avait pas réussi, il les abandonne sans regret devant son amélioration.

Quatrième piqûre, deux jours après. L'amélioration du poignet est très nette. L'écoulement, qui au début était verdâtre, est plus jaune, plus fluide, mais contient autant de gonocoques à l'examen microscopique.

Cinquième piqûre, deux jours après. Les mouvements du poignet deviennent plus faciles et la douleur s'atténue considérablement. Toujours pas de lavages.

Après la septième piqûre presque tous les mouvements sont possibles et après la huitième on peut considérer l'articulation comme guérie; elle est absolument indolente, les mouvements sont possibles sauf un peu de raideur.

Mais l'écoulement persiste toujours assez abondants et avec gonocoques. Dans ces conditions, le malade accepte maintenant de faire tous les jours ces grands lavages urétro-vésicaux au permanganate ou 0 gr. 20 pour mille. Au bout de huit jours, l'écoulement est entièrement disparu, les lavages sont cependant continués une semaine encore et le malade est considéré comme guéri.

Dans cette observation que nous considérons comme très démonstrative; le seul traitement vaccinothérapique a eu une action des plus nettes sur l'arthrite, d'abord sur le symptôme douleur, puis sur le symptôme fonctionnel. On constate de plus ce fait très net que le vaccin qui a si bien agi sur l'infection sanguine a été sans action très nette sur l'écoulement qui a guéri, vite il est vrai, sous l'influence des grands lavages prescrits ensuite, Le malade revu un mois après menait la vie normale sans aucune complication.

OBSERVATION V (LEGENDRE TH. (Alger) 1914)

A... H..., âgé de 30 ans, se présente au docteur Gardon pour une urétrite remontant à trois semaines, compliquée d'une arthrite du poignet droit.

Non seulement le malade accuse de très vives douleurs pendant l'émission de l'urine mais encore il avait remarqué la présence de quelques gouttes de sang à la fin de la miction.

A l'examen du poignet le diagnostic de rhumatisme blennorragique aigu s'imposait. Les téguments étaient rouges et tuméfiés, la main était fléchie sous l'avant-bras, les douleurs très vives spontanément et au contact. la température à 38,5, le facies pâle et terreux. Aucun analgésique n'avait agi.

Le traitement de Nicolle fut aussitôt institué. Sept inoculations ont été pratiquées. Dès la 3^e injection le malade pouvait déjà mobiliser son poignet. Les phénomènes inflammatoires étaient moins marqués. Après deux semaines de piqûres il n'existait plus de douleur spontanée ni provoquée. Il ne subsistait plus qu'un peu de raideur que les massages firent disparaître.

OBSERVATION VI. — (LEGENDRE)

A.b. B..., 40 ans, a eu trois ou quatre urétrites accompagnées de rhumatismes. Ecoulement depuis 7 jours.

Dix jours après le début de l'écoulement : rhumatisme tibio-tarsien droit et gauche. Depuis trois jours arthrite du genou droit à forme hydarthrosique.

A l'examen le 4 novembre le malade présente un genou volumineux, tendu, douloureux, présentant tous les caractères de l'hydarthrose aiguë. La mensuration au niveau des condyles fémoraux donne 0,38 : les douleurs sont violentes. La température est à 38,5. Les articulations tibio-tarsiennes

droite et gauche sont tuméfiées, chaudes et douloureuses.

L'examen microscopique du pus urétral montre de nombreux gonocoques,

Le 5 novembre, une première injection de vaccin de Nicolle donne une réaction céphalée, courbature.

Le 7, deuxième injection, les douleurs ont bien diminué ainsi que le gonflement et la tension du liquide intra-articulaire. Mensuration : 0,30,

Le 19 après la sixième injection, les douleurs dans toutes les articulations ont presque totalement disparu, des mouvements sont possibles.

Le 22. Plus d'hydarthrose. Les douleurs spontanées n'existent plus, sauf une légère sensibilité à la pression. Le malade peut marcher.

OBSERVATION VIII. — (LEGOUT)

C..., négociant; 32 ans, vient se faire traiter pour rhumatisme du coude droit avec écoulement. L'examen microscopique montre de très abondants gonocoques.

Le bras est immobilisé dans une écharpe et on pratique tous les jours un grand lavage uréthro-vésical au permanganate et on pratique une injection de vaccin de l'Institut Pasteur tous les deux jours. Au bout de huit jours l'écoulement est notablement diminué et les douleurs sont bien moins vives.

Huit jours après l'amélioration est très sensible ; les mouvements de flexion et de supination étaient possibles.

Au bout d'un mois de traitement le malade a repris entière

la possibilité de se servir de son bras sans raideur. L'écoulement est entièrement tari.

Il nous semble dans cette observation que la vaccinothérapie a été un auxiliaire précieux de la thérapeutique des grands lavages.

OBSERVATION IX. (Personnelle)

Le nommé T..., aviateur, 23 ans, vient à l'hôpital pour une douleur de l'épaule droite, violente, accompagnée d'un écoulement urétral abondant. La région deltoïdienne est rouge et très sensible à la palpation. Le pus contient de nombreux gonocoques.

On conseille au malade l'immobilisation de son articulation malade et on fait aussitôt une injection intra-musculaire de vaccin du professeur Bruschetti.

On pratique ainsi une injection par jour sans autre traitement. Il n'y a pas de réaction.

Au bout de quatre jours le malade accuse une atténuation sensible de la douleur articulaire.

Au sixième jour, sixième piqure. La douleur à la pression de l'articulation malade est très atténuée.

A la huitième injection les phénomènes douloureux étaient disparus et les mouvements étaient possibles. Mais l'écoulement urétral existait toujours, devenu jaunâtre et plus fluide, et contenait toujours de nombreux amas de gonocoques. Le malade réclame alors lui-même les grands lavages urétro-vésicaux, que l'on pratique avec une solution de permanganate de 0,20 pour mille.

Un mois après le début du traitement le malade est entièrement guéri, sans autre complication.

On peut donc conclure que le vaccin a bien agi sur le rhumatisme a lui tout seul, mais qu'il a été sans action sur la suppuration urétrale ; la durée du traitement a été abrégée

OBSERVATION X (Personnelle)

C'est l'observation d'un nommé R. . . , facteur, 28 ans, qui vient à l'hôpital consulter pour une grosseur douloureuse des testicules.

A l'examen on constate facilement qu'il s'agit d'orchio-épididymite blennorragique droite. Le malade, en effet, avait un suintement urétral depuis quelques jours dans lequel on peut mettre en évidence de nombreux gonocoques.

On conseille aussitôt le port d'un suspensoir relevant bien les bourses et on applique le traitement vaccinothérapique au moyen du vaccin de l'Institut Pasteur. On fait une première injection intra-musculaire de 1/2 centimètre cube, puis tous les jours de 1 cent, cube.

L'orchite a évolué lentement, sans grande douleur, le malade étant au repos, ne sortant que pour le traitement. Au bout de dix jours l'écoulement a reparu, plus abondant et quinze jours après le début on commence les grands lavages urétro-vésicaux.

Le vaccin nous paraît avoir été sans action bien nette sur l'évolution de cette orchio-épididymite, sauf une légère action analgésique,

OBSERVATION XI (Pegont)

M..., employé, 27 ans. Vient consulter pour un orchi-épididymite blennorragique dont le début remonte à environ huit jours.

Un écoulement urétral existe, moins abondant depuis deux jours. On conseille le port d'un suspensoir, l'application de compresses chaudes et on institue le traitement vaccinothérapique au vaccin de l'Institut Pasteur.

Au bout de trois jours, après deux piqûres, l'état s'est aggravé, le testicule avait augmenté de volume et la douleur était aussi vive. On prescrit une pommade calmante. Huit jours après le malade était mieux.

Les injections sont continuées, l'orchi-épididymite guérit mais l'écoulement réparaît plus abondant et contenant du gonocoque. Le malade est alors traité par les grands lavages

OBSERVATION XII. (Personnelle)

Le jeune R. . ., 16 ans, vient à la consultation pour une urétrite aiguë, datant de la veille. L'écoulement est abondant. Les mictions sont pénibles et la nuit le malade a eu des érections douloureuses. Le pus est jaune verdâtre et contient de nombreux amas de gonocoques.

On conseille les soins d'hygiène habituels et on commence le traitement vaccinothérapique au moyen du vaccin de l'Institut Pasteur de Paris, à l'exclusion de toute autre thérapeutique.

Les premières injections de vaccin sont faites, intra-musculaires à la dose de 1/2 cent. cube, tous les jours, puis à 1 cent. cube. Après la deuxième piqûre, on note une réaction e traduisant par de la courbature, de la céphalée, et une température à 38°,5.

L'écoulement de pus jaune verdâtre devient peu à peu plus jaune clair et plus fluide. Au point de vue bactériologique il n'y a rien de changé.

Les phénomènes douloureux sont apaisés. On continue le même traitement pendant quinze jours. L'écoulement persiste toujours, avec gonocoques.

On institue alors les grands lavages urétraux-vésicaux au permanganate sans dépasser la dose de 0,30 par litre et l'écoulement est tari. Vingt jours après le début on revoit le malade un peu plus tard, la guérison s'est maintenue.

Le vaccin était resté sans action sur l'écoulement, sauf sur les phénomènes douloureux ; la durée du traitement a été abrégée, et des doses faibles de permanganate ont été employées.

OBSERVATION XIII (LEGOUT)

V. . . ., voyageur de commerce, 30 ans, vient consulter pour une urétrite aiguë, datant de dix jours. Le pus contient de nombreux gonocoques.

On institue le traitement vaccinothérapique à l'exclusion de toute autre thérapeutique, et on pratique tous les jours une injection intra-musculaire de vaccin de Nicolle. — L'écoulement peu à peu change de couleur, devient plus fluide même abondant, mais contient autant de gonocoques — On

continue pendant douze jours sans autres résultats ; on revient aux grands lavages uréthro-vésicaux au permanganate à doses faibles. (0,30 par litre). Le malade est guéri une vingtaine de jours après.

OBSERVATION XIV (LEGENDRE TH. Alger 1914)

Le 20 décembre, entre salle Larrey un malade âgé de 23 ans, machiniste. Il est en pleine période de la blennorragie, l'écoulement est très abondant, les mictions pénibles. Depuis deux jours le malade éprouvait des douleurs lancinantes partant du méat et s'irradiant vers le rectum. Les mouvements et la marche exagèrent considérablement ces douleurs. Le repos dans le décubitus dorsal, les cachets d'aspirine lui avaient permis jusque là de trouver un repos relatif. C'est dans ces conditions qu'on est amené à l'examiner : la verge est dans un état de demi érection ; le prépuce est oedématié, la circulation collatérale légère, le méat est rouge et enflammé ; l'urètre est dur et douloureux à la palpation. L'examen bactériologique montre la présence de nombreux gonocoques. Devant les souffrances accusées par le malade on pense à employer le vaccin de Nicolle et le jour même on fait une piqûre. Dès le lendemain les symptômes douloureux s'amendent ; le malade peut reprendre ses occupations ; l'écoulement est à peine influencé. Six jours après on répète l'injection, puis on conseille au malade de se soigner par les moyens ordinaires ; l'écoulement disparaît le 35^e jour.

OBSERVATION XV (LEGENDRE)

R... Marius, blennorragie aiguë, compliquée de lymphite du fourreau de lavage. L'urétrite date de 15 jours.

A l'examen on constate une rougeur diffuse et douloureuse du fourreau de la verge avec phimosis dû à l'inflammation du prépuce, le méat baigne dans le pus. L'examen du pus urétral décèle du gonocoque. On injecte 1/2 cc. de vaccin de Nicolle. Deux jours après l'écoulement est aussi abondant mais la lymphite a considérablement diminué, les douleurs ont disparu. On continue le vaccin, les phénomènes inflammatoires guérissent mais l'écoulement continue.

Nous avons crû devoir donner ces deux observations en raison de l'action nette du vaccin sur les phénomènes inflammatoires locaux.

OBSERVATION XVI. (Personnelle).

O..., garçon de recettes, vient consulter pour un écoulement blennorragique, datant de deux jours. Présence de nombreux gonocoques dans le pus.

On prescrit le vaccin de Bruschetti à l'exclusion de tout autre traitement. La 1^{re} injection est faite sous la peau (2 cc.). Le lendemain au point d'injection on note un léger érythème; de plus le malade accuse des sensations anormales de brûlure dans l'urètre et l'écoulement paraît augmenté. On continue tous les jours les injections vaccinales, mais intra-musculai-

res. L'écoulement au bout de quinze jours n'est pas influencé. On institue alors les grands lavages au permanganate faible, La guérison est obtenue 30 jours après le début de la maladie.

OBSERVATION XVII (Personnelle)

L..., 24 ans, revient à l'hôpital pour une rechute de blennorrhagie. Il avait été traité il y a deux mois et depuis quinze jours son écoulement avait disparu ; il avait été traité par les grands lavages uréthro-vésicaux.

Actuellement on constate un écoulement urétral abondant et contenant des gonocoques. On soumet le malade au traitement par le vaccin de Bruschetti à l'exclusion de toute autre thérapeutique. Une injection est pratiquée tous les jours, intra-musculaire et à raison d'une ampoule (2 cc.) chaque fois.

A la troisième piqûre on constate un écoulement plus abondant, en même temps que le malade doit avoir ressenti des sensations douloureuses dans son urètre ; le malade n'a fait aucun excès et suit les prescriptions hygiéniques habituelles. A la sixième piqûre, le pus est plus clair, filant mais contient toujours des gonocoques. A la 7^e l'écoulement est très diminué. A la douzième piqûre il existe encore moins abondant mais contient encore des gonocoques. On reprend les grands lavages. Le vaccin a eu une action, mais pas suffisante pour amener la guérison.

OBSERVATION XVIII (Personnelle)

Le jeune R..., 18 ans se présente à la consultation porteur d'un écoulement abondant remontant à deux jours. Le méat est très rouge, les mictions très douloureuses et des érections très pénibles se produisent la nuit. On le soumet aux injections quotidiennes de vaccin de Bruschettini. En quelques jours les phénomènes douloureux cèdent, mais au 10^e jour l'écoulement ayant changé d'aspect contient toujours des gonocoques ; on met le malade aux grands lavages au permanganate et la suppuration urétrale est complètement tarie le 25^e jours ; 15 jours après le malade est revu guéri sans récédive.

OBSERVATION XIX (Personnelle).

V..., employé, 22 ans vient demander des soins pour un écoulement urétral datant de trois jours. Le pus contient des gonocoques. On le soumet au traitement par le vaccin de l'Institut Pasteur ; on fait une injection intra-musculaire de 1/2 cc., qui détermine une réaction (céphalée-courbature) puis on continue tous les deux jours à 1 cc. sans réaction. A la deuxième piqûre l'écoulement n'est modifié qu'en consistance. On met alors le malade aux grands lavages au permanganate. Le malade voit son écoulement finir rapidement. On cesse le traitement après le 15^e lavage. 10 jours après la guérison se maintient.

OBSERVATION XX. (Personnelle).

M..., ouvrier tourneur, 18 ans, consulte pour un écoulement urétral avec envies fréquentes d'uriner et douleurs à la miction. On trouve facilement le gonocoque. Les urines sont troubles. On conclut à une cystite d'origine blennorragique. On soumet le malade aux injections journalières de vaccin de Bruschettini avec prescriptions hygiéniques. Au bout de huit jours rien n'est changé dans l'état du malade. On traite alors par les instillations au nitrate d'argent qui amènent rapidement un soulagement.

OBSERVATION XXI (Personnelle)

J..., garçon de courses, 30 ans, a eu une première blennorragie il y a dix ans, une deuxième il y a quatre ans. Il vient consulter pour un suintement jaune qui tache sa chemise, apparaissant surtout le matin. La prostate est légèrement augmentée de volume et sensible.

On met le malade aux injections journalières de vaccin de Bruchettini, sans autre traitement. Au bout de deux jours on a pu constater une légère recrudescence du suintement. Au bout de cinq jours l'état de la prostate n'a pas changé et le suintement reste le même. Une semaine plus tard il n'apparaît pas d'amélioration et on se décide à employer le traitement classique aux grands lavages avec massages de prostate.

CONCLUSIONS

La vaccinothérapie antigonococcique est dans les urétrites aiguës sans résultats curatifs.

Elle modifie les sécrétions urétrales qui deviennent moins purulentes, de consistance plus fluide. Elle exerce quelquefois une action favorable sur les phénomènes inflammatoires et douloureux locaux de la période de début de l'urétrite.

On ne constate aucune action bien nette sur l'évolution de l'orchio-épididymite ainsi que de la prostatite et de la cystite.

C'est dans les complications articulaires qu'elle donne les résultats les plus favorables et les plus utiles. Elle n'influence que peu l'urétrite concomitante. Elle doit être appliquée dans ces cas, sans cependant se substituer aux traitements locaux habituels.

On peut donc supposer qu'elle agit sur les cas d'infections sanguines gonococciques.

Elle a l'avantage lorsqu'on l'emploie concurremment avec les grands lavages uréthro-vésicaux de ne né-

cessiter que de faibles doses d'antiseptique et de réduire la durée du traitement.

Elle ne doit être considérée que comme une thérapeutique auxiliaire. Les avantages que l'on peut retirer de son emploi sont limités mais ils existent et doivent être pris en considération.

Vu : le Président de Thèse,
WIDAL.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
POINCARÉ.

BIBLIOGRAPHIE

ALVARADO. — Serotherapia y vaccinoth. antigo (clin. castill, Valladolid, 1914).

BAUMANN. — Vaccinothérapie (Chicago med. Record, 1908).

BAR ET LEGUEUX. — Comm. à la Soc. d'obsté. et gynec. de Paris, (avril 1914).

BONNAMOUR. — Le vac. gono. de Wright dans le trait. du rhum. blenn. (Rev. Inter. de med. et chir. Paris. dit. 1912).

CHAU RAND. — Le vacc. antig. de Nicolle et Blaizot (Th. Montpellier 1914).

COMBY ET Mlle CONDAT. — Traite. de la valvo-vaginite des petites filles par le vac. antigo. (Soc. med. des Hôp. mai 1914).

CRUVEILHIER. — Trait. des compl. de la blenn. par les virus vaccins sensibilisés. (Paris-Méd. 1913).

— Comptes-rendus à la Soc. de Biol. (Janvier 1913).

— Vaccinothér. antigon. (J. Méd. Franç. Mars 1919)

CAPELLI. — Valore curativo e diagnostico delle irrezioni di vacci. me. blenn. (Gio. ital. mal. ven. Milano 1916).

DIEULAFOY. — Traitement de la blenn. par les vaccins de Wright. (J. de Med. 1909. Pr. Med. 1909. Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu 1909.)

- DOPTER et PAURON. — Trait. du rhum. et de l'orchite blenn.
par les vaccins de Besredka (Soc. Méd. des Hôp. octo-
1913).
- FLORAND ET MALLETERRE. — Soc. Méd. des Hôp. (3 juin 1914).
- FRANÇOIS. — Le vacc. gonc. dans les affec. blenn. (Arch. M.
clin; de Neker, 1913).
- HEITZ-BOYER. — Trait. de l'orchi. épidé. blenn (Pr. Méd.
sept. 1912).
- JARVIS. — La vaccin. des infect. gono. par la thér. opsoni.
de Wright (Pr. Méd. 1910).
- LEGENDRE. — Thèse d'Alger (Juillet 1914.)
- LEGUEU. — La clinique (19 juin 1914).
- LEURET. — Comm. à la Soc. de Méd. et Clin. de Bordeaux.
(Fév. 1914).
- LUIBLEN. — Zur Kenntniss der Wirk. der Vakz. (Wien. Klin.
Wochens. 1916).
- MAININI. — L'action du Vacc. gonoc sur les uré. à gono
(Rev. Méd. Janvier. 1909. Pr. Méd. 1909.)
- MALLETERRE. — Les sérums et les vaccins dans le trait. ac-
tuel du rhum et de l'orch. blenn. (Th. Paris. 1913).
- MAUTÉ. — Ma pratique de la vaccino. (Soc. de Biol. mars 1919.
Journ. des Praticiens. Mai 1909.
- MOREAU. — Rev. Med. Dr Nonguay. Montevideo, 1916.
- NOGUÈS. — Premiers résultats du trait. de la gono. par le vac.
de Nicolle et Blaizot. (Arch. M. de Necker mars 1914).
- NICOLLE et BLAIZOT. — Comm. à l'Assoc. d'Uro. 10 oct. 1913.
Compte-rendu à l'Ac. des Sci. 1913.
- POISSONIER. — Deux cas d'arthri. gono. traitées par le vacc.
de Nicolle. (Soc. Med. d'Amiens, 1914).
- REMLINGER. — Sur le nouveau vaccin de Nicolle. (Soc. de
Biol. nov. 1913).

RENAUD. — (Paris Med, Janvier 1911).

SALLE. — Thèse de Lyon 1913.

SEMIONOV. — Obser. clin. sur l'action de la vaccinot. gno.
sur les art. bleun. chroniques (Pr. Méd. 1714).

STEPHEN. — The use of gono. vacc. in the treat of. gono.
(Int. J. Surg. 1913).

STEPHEN CHAUVET. — Vaccinoth. antigen. (Monde Méd. 1919).

WEIL. — Étude clinique sur le vacin antigencc. de Nicolle et
Blaizot. (Ann. Mal. Ven. Av. 1914).

WRIGHT. — Bri. Med. Journ., 1900. Principes et emploi de
la Vaccinoth. (Comm. à la Soc. Roy. de Londres. 1903).

WARDEN. — Vaccine treatment of gonorrhea (J. Ann. M. Ass.
Chicago, 1915).

